

А.Н.Цой, В.В.Архипов

ФАРМАКОДИНАМИКА СТИМУЛЯТОРОВ  $\beta_2$ -АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ

ММА им.И.М.Сеченова

Сtimуляторы  $\beta_2$ -адренергических рецепторов ( $\beta_2$ АС), или агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов, обладают быстрым и сильным бронхолитическим действием. Их рекомендуют использовать в качестве препаратов первого ряда для купирования острых приступов бронхиальной астмы [2,3,5].

В последнее десятилетие в клиническую практику внедрены  $\beta_2$ АС новой генерации —  $\beta_2$ АС длительного действия — формотерол и сальметерол. Они демонстрируют высокую терапевтическую эффективность при лечении больных астмой и обладают длительным действием при ингаляционном пути их введения [6,16].

Изначально формотерол предлагался для перорального приема, однако длительность его действия при таком пути введения не превышала действие других селективных  $\beta_2$ АС, и только в исследованиях у людей при ингаляционном введении выявлялась бронхолитическая активность препарата с длительностью до 12 ч, в то время как сальметерол проявляет бронхолитическую активность, продолжавшуюся до 12 ч, и у людей, и у животных как при пероральном, так и при ингаляционном введении [6].

Выявленные различия в фармакодинамике  $\beta_2$ АС зависят от их физико-химических свойств, от сродства к рецептору, характера и продолжительности связи  $\beta_2$ АС с рецептором и др.

Структура  $\beta_2$ -адренорецепторов (БАР)

БАР относятся к рецепторам II типа из семейства мембранно-связывающих белков, которые образуют 7-трансмембранных доменов [15]. N-концевой участок рецептора располагается на внешней стороне плазматической мембраны, а С-концевой участок — на ее внутренней стороне. БАР связываются с  $\beta_2$ АС при помощи трех наиболее важных аминокислотных остатка — аспартата 113 (*Asp*-остаток), расположенного в 3-м домене, и двух сериновых — 204 и 207 (*Ser*-остатки), локализованных в 5-м домене (*Страдер*, 1989) на N-концевом участке БАР. БАР связываются с различными функциональными группами молекулы  $\beta_2$ АС: *Asp*-остаток соединяется с аминогруппой, а *Ser*-остатки взаимодействуют с гидроксильными группами на фенольном кольце молекулы  $\beta_2$ АС. *Asp*-79 на 2-м домене и треонин (*Thr*-164) могут принимать участие в распознавании агонистов БАР. Антагонисты БАР, как и агонисты, могут взаимодействовать с *Asp*-113 при

связывании с БАР, но они не взаимодействуют с *Ser*-остатками на 5-м домене [12].

Механизм действия  $\beta_2$ АС

До настоящего времени еще не установлен точный механизм того, каким образом цАМФ вызывает расслабление гладкой мускулатуры, хотя и существуют несколько предположений. Считают, что цАМФ катализирует процесс активации фермента протеинкиназы А, блокируя высвобождение  $\text{Ca}^{2+}$  из внутриклеточных запасов и уменьшая его вход в мембрану. В результате этого происходит секвестрация внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  и соответственно расслабление гладкой мускулатуры [11].

Процесс активация БАР начинается со связывания молекул  $\beta_2$ АС с аденилатциклазой (АЦ) и, как правило, все эффекты  $\beta_2$ -агонистов вызываются увеличением уровня цАМФ [13]. В состоянии покоя БАР находятся в активированной и неактивированной формах, в состоянии нестойкого равновесия.

Общеизвестно, что процесс стимуляция образования цАМФ начинается с активации БАР через сцепление с  $\alpha$ -субъединицей G-белка и с молекулой гуанозинтрифосфата (ГТФ, *GTP*), неспецифических для БАР, так называемых ГТФ-связывающих белков, последние состоят из 3 субъединиц: альфа, бета и гамма. Белки, связывающие и стимулирующие АЦ, проявляют чувствительность к холерному токсину и принимают участие в активации многих типов рецепторов [15]. Их принято обозначать как *Gs* белки. При распаде молекулы ГТФ и образовании гуанозиндифосфата (ГДФ), с участием фермента АЦ происходит образование цАМФ из АТФ, что сопровождается выраженным снижением сродства  $\alpha$ -субъединицы *Gs*-белка к  $\beta$ -рецептору, т.е. происходит диссоциация рецептора и рецептор возвращается к своей базальной, низкоэнергетической и неактивированной форме [15].

Существует и другая точка зрения, что эффекты  $\beta_2$ АС вызываются не путем индуцирования вышеуказанных конформационных изменений в БАР, а через связывание и временной стабилизации БАР в их активизированном состоянии, например в виде связи *Gs*—*GTP* [13,17].

Кроме того, в последнее время появились экспериментальные данные о том, что изопротеренол и салбутамол, но не сальметерол, способны к деполаризации клеточных мембран посредством открытия  $\text{Ca}^{2+}$ -активируемых  $\text{K}^+$ -каналов (*maxi-K*-каналов), индуцируя



отток рубидия и приводя к расслаблению гладкой мускулатуры трахеи [7].

### Длительность действия $\beta_2$ АС

Время начала и длительность действия определяется физико-химическими свойствами молекул  $\beta_2$ АС. Обычно гидрофильные  $\beta_2$ АС обладают быстрым началом и короткой продолжительностью бронхолитического действия — до 3—5 ч, а липофильные препараты — замедленным началом и длительностью бронхолитического действия до 12 ч (табл.1).

$\beta_2$ АС короткого действия сальбутамол, фенотерол и тербуталин относятся к гидрофильным соединениям, а кленбутерол и формотерол занимают промежуточное положение, обладая средней степенью гидро- и липофильности. Сальметерол обладает наибольшей липофильностью, превосходя в 10 000 раз липофильность сальбутамола.

Липофильность является ключевым фактором, определяющим степень проникновения молекулы  $\beta_2$ АС через мембраны клеток и, соответственно, последующую диффузионную кинетику взаимодействия препаратов с БАР [6]. По мнению некоторых исследователей, для понятия различий в начале и продолжительности действия  $\beta_2$ АС можно использовать теорию “микродиффузионной кинетики” взаимодействия препаратов с БАР на модели плазмолеммы — поверхности водной биофазы и двухслойной липидной мембраны клеток [6].

При ингаляции  $\beta_2$ АС создается высокая концентрация препарата в дыхательных путях. Согласно теории “микродиффузионной кинетики”, разделительное равновесие — водная биофаза/двухслойная липидная мембрана для высокогидрофильного сальбутамола сдвигается в сторону водной биофазы, где остаются молекулы сальбутамола и вступают в прямое взаимодействие с активной стороной БАР, что сопровождается быстрым началом действия  $\beta_2$ -агониста. Далее путем диффузии сальбутамол легко удаляется в водную среду, что и определяет кратковременность его действия. В случае ингаляции сальметерола, высоколипо-

фильного  $\beta_2$ -агониста, разделительное равновесие перемещается в сторону липидной части и молекулы сальметерола быстро проникают в мембрану клеток. С помощью нейтродиффузионных исследований было продемонстрировано, что в течение 1 мин на одну оставшуюся во внеклеточной водной биофазе молекулу сальметерола в мембрану клеток проникают более 20 000 молекул, таким образом, в водной биофазе остается очень малое количество молекул, которое, по мнению авторов, не способно активизировать БАР, с чем связывают медленное начало действия сальметерола. Поступившие в плазмолемму (пространство между двумя слоями липидной мембраны) молекулы сальметерола формируют своего рода “депо”, так как они медленно путем энергетически неблагоприятной латеральной диффузии (через внешнюю однослойную фосфолипидную мембрану) продвигаются к БАР и активизируют постепенно такое количество БАР, которое достаточно, чтобы вызывать длительную бронходилатацию. Вместе с тем, сальметерол довольно быстро диссоциирует и от БАР, и от мембраны клеток, так как  $T_{1/2}$  связи сальметерола с БАР составляет  $\geq 5$  ч и  $T_{1/2}$  диссоциации сальметерола от мембраны клеток составляет от 25 до 100 мин (у сальбутамола и формотерола этот показатель составляет 2 и 6 мин соответственно), в то же время как продолжительность бронхолитического действия препарата превышает 7 ч. Такое несоответствие времени связи препарата с БАР с продолжительностью действия заставляет предполагать, помимо липофильности, наличие и других факторов, определяющих длительность действия сальметерола [4,6].

Оказалось, что сальметерол взаимодействует не только с активной стороной БАР. Его высоколипофильная боковая цепочка способна взаимодействовать с дополнительными местами связывания на  $\beta_2$ АР, называемыми *exo-site*, что предохраняет диссоциацию  $\beta_2$ АС от БАР. Это дает возможность *saligenin head* свободно присоединяться и отсоединяться от БАР, по принципу шарнира, что удлиняет продолжительность эффекта [13].

Таблица 1

Начало и длительность бронхолитического эффекта аэрозолей  $\beta_2$ АС

$\beta_2$ АС	Доза (в мг) на 1 вдох	Начало действия, мин	Максимум действия, мин	Длительность действия, ч
Орципреналин	0,75	< 4	30	2—3
Сальбутамол	0,1	< 4	30	4—6
Фенотерол	0,2 (0,1)	< 4	45	5—6
Тербуталин	0,25	< 4	45	5—6
Формотерол	0,012	> 6	2 ч	8—10
Сальметерол	0,05	> 30	2—4 ч	12

Примечание. Вентодиски (сальбутамол в виде сухого порошка, ингалируемого при помощи дискхалера) имеет дозы 0,2 и 0,4 мг; тербуталин (бриканил в виде сухого порошка, вдыхаемого с помощью турбухалера содержит в 1 дозе 0,50 мг активного вещества); формотерол (форадил, оксис) в виде сухого порошка с содержанием в одной дозе 0,006, 0,012 и 0,024 мг активного вещества, ингалируемого через аэролайзер, турбухалер; сальметерол (серевент в виде сухой пудры с содержанием в одной дозе 0,05 мг активного вещества, ингалируемого через дискхалер, аккухалер).



Молекула сальметерола своим *saligenin head* присоединяется к активной стороне  $\beta_2$ АР таким способом, что вызывает эффект шарнира, причем стержневой точкой соединения служит атом кислорода в боковой цепочке. Это придает последней гибкость и позволяет активной части молекулы сальметерола по мере необходимости присоединяться или отсоединяться от рецептора. Такой характер связи сальметерола с рецептором позволяет избежать постоянного и длительного его контакта с  $\beta_2$ АР и соответственно побочных эффектов, в частности предотвращает развитие стойкой блокады  $\beta_2$ АР после применения  $\beta$ -адреноблокаторов [15].

В случае формотерола, занимающего промежуточное положение, высокая местная концентрация препарата создает такое разделительное равновесие, когда в водной биофазе содержится достаточное количество молекул, чтобы быстро активизировать  $\beta_2$ АР и обеспечить быстрое начало действия, а другая фракция ингалируемого препарата задерживается в липидной мембране с последующим медленным высвобождением из нее, чем можно объяснить длительность действия формотерола и возобновление эффекта  $\beta_2$ АС после воздействия  $\beta$ -адреноблокаторов.

### Десенситизация

Десенситизация БАР связана с ее активацией и является саморегулирующим процессом, направленным на предотвращение сверхстимуляции БАР в случае чрезмерного применения  $\beta_2$ АС. В механизме развития десенситизации можно выделить 3 главных момента: разъединение БАР от аденилатциклазы, интернационализацию разъединенных рецепторов и фосфорилиацию интернализированных рецепторов. Причем глубина процесса десенситизации зависит от степени и длительности взаимодействия БАР с  $\beta_2$ АС [15]. Простое разъединение рецепторов (разобщение БАР с *Gs*-белками) является быстро проходящим процессом и может быть обратимым в течение нескольких минут после удаления  $\beta_2$ АС. Интернационализация (погружение рецептора в цитоплазму с последующим его протеолитическим перевариванием) требует более длительного времени для обратимости, а полное восстановление функции рецепторов наступает спустя несколько часов. Фосфорилиция (когда препятствуется взаимодействию рецептора с  $\alpha$ -субъединицей *Gs*-белка) может и не быть обратимой и зависит от дефосфорилиции рецепторов или от синтеза новых БАР. Фосфорилиция может вызываться специфической БАР-киназой, когда происходит увеличение десенситизации только БАР, или протеинкиназой А, приводящей к гетерогенной десенситизации различных 7-трансмиссерных рецепторов.

Развитие десенситизации к  $\beta_2$ АС отличается в разных тканях, например, лимфоциты человека быстро десенситизируются на действие  $\beta_2$ АС, в то время как гладкая мускулатура бронхов необычайно резистентна, что является главенствующим в хорошо известном феномене — в снижении частоты нежелательных эффектов, например тахикардии и тремора, у больных бронхиальной астмой, связанных с терапией  $\beta_2$ АС, и в сохранении эффекта бронходилатации, несмотря

на регулярное использование препаратов длительное время [17]. Вследствие того, что десенситизация является результатом взаимодействия  $\beta_2$ АР с БАС, частичные агонисты  $\beta_2$ АР (сальбутамол и тербуталин) будут вызывать меньшую десенситизацию, чем полный агонист (беротек).

### Фармакологические эффекты

Возбуждая  $\beta_2$ АР, БАС вызывают расслабление бронхов всех калибров, повышают секрецию ионов хлора и воды в бронхиальный просвет, увеличивают мукоцилиарный транспорт, подавляют бронхоспастические эффекты медиаторов воспаления — ацетилхолина, гистамина, простагландинов, 5-гидрокситриптамина, лейкотриенов, а также ингибируют высвобождение гистамина, МРС-А из тучных клеток и факторов хемотаксиса нейтрофилов [8]. По длительности действия на индуцированный бронхоспазм у человека  $\beta_2$ АС можно расположить следующим образом [4]:

сальметерол > формотерол > сальбутамол >  
тербуталин > фенотерол.

Помимо выраженного и длительного бронхолитического действия, формотерол и сальметерол более значимо ингибируют активированное аллергеном высвобождение медиаторов воспаления, снижают уровень эозинофильного катионного белка в жидкости бронхоальвеолярного лаважа в дозах, вызывающих бронхолитический эффект: формотерол > сальметерол / изопреналин > сальбутамол. Длительный и постоянный прием  $\beta_2$ -агонистов короткого действия не уменьшает степени хронического воспаления дыхательных путей, более того, они не только не способны ингибировать вызываемый аллергенами усиленный ответ дыхательных путей на бронхопровокацию у больных бронхиальной астмой, но при длительном приеме, а также при применении в больших дозах степень этого ответа, напротив, даже увеличивается, т.е. развивается бронхиальная гиперреактивность и к неспецифическим стимулам, а показатели ФВД, особенно ОФВ<sub>1</sub>, может снижаться ниже исходного после прекращения приема. В отличие от них препараты 2-й генерации (формотерол, сальметерол) сохраняют протективную активность при провокации метахолином и физической нагрузкой в течение более 12 ч, кроме того, улучшенная функция легких наблюдается и через 1 нед после прекращения приема препаратов.

Имеются сведения о возможности влияния сальметерола на поздние аллергические реакции и снижение гиперчувствительности [8].  $\beta_2$ АС обладают прямым ингибирующим эффектом на транспорт белков через эндотелиальные клетки и таким образом ингибируют отек сосудов в легких: сальметерол > формотерол > сальбутамол и др.  $\beta_2$ АС короткого действия.

Липофильные  $\beta_2$ АС (формотерол и сальметерол) в ингаляциях уменьшают проницаемость сосудов в следующей по выраженности последовательности: сальметерол > формотерол > салбутерол [14].

Параллельно с влиянием на мускулатуру бронхиального дерева они повышают сократимость дыхательных



мышц диафрагмы при переутомлении. У больных с гипоксией снижают повышенное АД и увеличивают фракцию выброса правого желудочка. Оказывают положительное хроно- и инотропное влияние, сопровождающееся повышением потребности миокарда в кислороде, улучшают АВ-проводимость, увеличивают возбудимость миокарда. Увеличение ЧСС может быть связано (кроме основного механизма) также с вазодилатацией сосудов скелетной мускулатуры, печени. БАС вызывают расширение коронарных артерий [4].

Молекулы всех агонистов  $\beta_2$ АР имеют асимметричный центр благодаря присутствию  $\beta$ -ОН группы этаноламина, в результате чего каждый из них существует в виде смеси энантиомеров обозначаемых как R- и S- [или (-) и (+)] энантиомеры. Некоторые же агонисты, например фенотерол, формотерол и прокатерол, имеют два асимметричных центра и четыре энантиомера — RR, SS, RS и SR. Было показано, что наибольшей активностью обладают R-энантиомеры, так как их пространственное строение позволяет им оптимально взаимодействовать с рецептором. Так, R-энантиомер салбутамола, обладает свойствами  $\beta_2$ -агониста по крайней мере в 100 раз более выраженными, чем S-энантиомер, а для RR- и SS-форм формотерола это различие достигает 1000 раз. Результаты ряда исследований позволяют высказать предположение о том, что кумуляция S-энантиомера салбутамола при многократной ингаляции препарата может приводить к снижению эффективности лечения.

### Фармакодинамика

При ингаляции дозированных аэрозолей и сухих порошков  $\beta_2$ АС через различные приспособления (инхалер, диск- и ротахалер, циклохалер, аккухалер, изихалер и др.) бронхолитический эффект препаратов наступает очень быстро, различия касаются в большей мере времени наступления максимального эффекта и еще продолжительности их действия [10].

Выявление метаболических различий у больных разных групп, основанных на генетическом полиморфизме, способствовало улучшить рекомендации по дозированию и обеспечить безопасное и эффективное применение лекарственных средств. Так как метаболизм лекарства может быть основным детерминантом клиренса и концентрации циркулирующего чистого препарата и/или его активных метаболита(ов) являются эффекторами желаемого и/или побочного действий, необходимо исследовать и оценить потенциальное для препарата взаимодействие. Даже для ЛС, которые в большей части метаболизируются, потенциальный эффект этих препаратов на метаболизм совместно принимаемых ЛС может быть значимым и важным [4].

Формотерол у людей метаболизируется экстенсивно и выводится в основном с мочой. Основным метаболитом является прямой фенольный О-глюкоронированный конъюгат формотерола. Существуют и последующий прямой (алифатический) глюкоронированный конъюгат и 2 не прямых глюкоронированных О-деметильных конъюгата. Отношение прямой/непрямой глюкорони-

рованный конъюгат, т.е. после деметилирования, равен 1,8:1,0.

О-деметилирование формотерола преимущественно происходит при участии цитохрома  $P_{450}$ , его изоферментами CYP2D6, CYP2C19 и в значительно меньшей степени с участием CYP2C9 и CYP2A6.

Участие каждого изофермента  $P_{450}$  печени в О-деметилировании зависит от достигнутой терапевтической концентрации формотерола. Также уровень фенотипической экспрессии каталитически активного белка может колебаться среди субъектов из-за генетического полиморфизма на  $P_{450}$  генетическом локусе.

Уровень активности CYP2D6 различается от сверхбыстрых метаболизаторов (СБМ), экстенсивных (ЭМ), прерывистых (ПМ) до полного или плохого метаболизирующего статуса (БМ). Из 16 известных CYP2D6-аллелей унаследованный БМ-статус встречается в 7% белой расы, в 5% восточной расы и является результатом наследования 2 неактивных мутантов аллелей на этом локусе (графическое изображение) [15].

Для CYP2C19 известны только 2 аллеля, а для CYP2C9 не известен полиморфизм.

Многочисленность изоферментов, участвующих в деметилировании формотерола, означает, что шанс увеличения приверженности из-за полиморфизма очень низок, независимо от сопутствующей глюкоронирующей активности. В *in vitro* исследованиях показано, что CYP2D6 будет в большей степени участвовать в деметилировании формотерола на уровне терапевтических доз — 12—24 мкг 2 раза в день.

При внутривенном введении салбутамола оказывает бронхолитическое действие, выраженность которого равно действию внутривенно введенному изопrenalину, при этом влияние на ЧСС в 7—10 раз меньше. Тербуталин (в аэрозолях и в виде сухого порошка, ингалируемого с помощью турбухалера) по сравнению с изопrenalином вызывает в 2 раза большее бронхолитическое действие и в 4 раза меньше действует на сердце. Длительность бронхолитического действия зависит не только от химической структуры препарата (наличие или отсутствие катехолового кольца), но и от способа введения БАС, так как при различных путях введения различны и скорости их метаболизма. Вентодиск (порошок салбутамола в дисках по 200 и 400 мкг для ингаляции при помощи дискхалера) и бриканил-турбухалер по фармакодинамике аналогичны аэрозольным формам препаратов [4,16].

### Селективность

Выраженность кардиальных эффектов БАС определяется их селективностью, которая выражается соотношением дозы препарата, обладающей бронхолитическим свойством (стимуляция  $\beta_2$ АР), к дозе, оказывающей возбуждающее действие на миокард (стимуляция  $\beta_1$ АР) [15]. Все  $\beta_2$ АС оказывают меньшее влияние на кардиальные  $\beta_1$ АР, например, по сравнению с изопrenalином фенотерол в 20 раз и в 10 000 раз салметерол меньше стимулируют сердечную деятельность (табл.2).

Большинство  $\beta_2$ -адреностимуляторов обычно выступают в качестве полных агонистов, однако, если чув-



Селективность  $\beta$ -адреностимуляторов

Тип $\beta$ АР	Изопреналин	Сальбутамол	Фенотерол	Формотерол	Сальметерол
$\beta_1$ АР	1,0**	0,0004	0,005	0,05	0,0001
$\beta_2$ АР	1,0	0,55	0,6	20	8,5
$\beta_3$ АР*	1,0	0,002	0,02	0,065	0,009
Отношение $\beta_2$ АР/ $\beta_1$ АР	1,0	1375	120	400	85000
Отношение $\beta_2$ АР/ $\beta_3$ АР	1,0	275	30	305	945

Примечание. \*  $\beta_3$ АР обнаружены в жировой ткани, их стимуляция сопровождается липолитической активностью; \*\* активность изопреналина принята за 1,0.

ствительность рецептора слишком низка, или сцепление с рецептором происходит неадекватно,  $\beta$ -агонист может вести себя как частичный агонист, становясь неспособным к достижению максимального эффекта, и даже может выступать в качестве антагониста, т.е. блокировать эффекты собственных катехоламинов.

Фармакокинетика. При пероральном приеме лучше всасываются сальметерол и сальбутамол (80—85%), формотерол (65%) и меньше тербуталин (25—80%).  $\beta_2$ АС мало связываются с белками плазмы крови: орципреналин на 10% и тербуталин на 14—25%. Формотерол связывается с белками на 61—65%, из них 53% с альбуминами крови.  $\beta_2$ АС, так как из них 53% приходится на связь с альбуминами. ВАС подвергаются эффекту “первого” прохождения через печень. Изопреналин почти полностью подвергается пресистемному метаболизму в кишечной стенке и быстро разрушается в печени под воздействием ферментов КОМТ и МАО. Биодоступность изопреналина составляет <10%, у формотерола, сальбутамола и тербуталина при пероральном приеме она равняется 30—50% и несколько больше — у орципреналина и беротека, последние не подвергаются действию вышеуказанных ферментов [4].

При пероральном назначении тербуталина пик концентрации выявляется через 1—4 ч. Выявлена линейная ФК после приема формотерола внутрь, пик концентрации достигается через 0,5—1 ч.

При внутривенном введении сальбутамол оказывает бронхолитическое действие, выраженность которого равно действию внутривенно введенному изопреналину, при этом его влияние на ЧСС в 7—10 раз меньше. У сальбутамола, как и у всех агонистов  $\beta_2$ АР, отсутствует зависимость между уровнем концентрации препарата в плазме крови и длительностью бронхолитического эффекта, а также между значениями концентрации и степенью бронхолитического эффекта (особенно хорошо это видно при их ингаляционном введении). Например, биологический  $T_{1/2}$ , оцененный по исчезновению учащения ЧСС после внутривенного болюсного введения сальбутамола, составляет 15 мин, а бронхолитическое действие продолжается более 3 ч, хотя при этом препарат в плазме крови не определяется. При длительном пероральном назначении сальбутамола

и тербуталина в лекарственных формах с медленным высвобождением (волмакс, бамбутерол) 2 раза в сутки определяются очень незначительные концентрации препаратов в плазме крови, хотя при этом определяется достаточно выраженный бронхолитический эффект. У препаратов  $\beta_2$ АС длительного действия, например у сальметерола, представляющего собой химическую модификацию молекулы сальбутамола, введение дополнительного количества метильных групп и атома кислорода привело к удлинению боковой цепочки, соответственно с этим и к изменению фармакодинамических (увеличение продолжительности действия) и фармакокинетических (увеличение жирорастворимости) свойств [15].

Скорость разрушения и пути метаболизма  $\beta_2$ АС значительно отличаются в зависимости от способа введения. При внутривенном введении изопреналина, сальбутамола и тербуталина экскретируется 50—60% неизмененного препарата, а после перорального их введения выделяется в большей мере в виде метаболитов, т.е. большее количество препаратов метаболизируются. При этом основными метаболитами изопреналина являются 3-метоксиизопреналин (14%) и конъюгированный сульфат (30%), сальбутамола — конъюгированные сульфаты (42%), главным из которых является эфирный сульфат сальбутамола, которые выводятся с мочой (30%) и желчью (1%). После перорального назначения 1 мг сальметерола препарат выводится в основном в виде метаболитов — за 72 ч с желчью (60%) и мочой (20—21%). После приема формотерола (12 и 24 мкг) в виде сухого порошка отмечается незначительная кумуляция неизмененного формотерола (6,4 и 7,3 % от дозы), в основном в отличие от других  $\beta_2$ АС метаболиты формотерола представляют собой фенольные и алифатические О-глюкурониды, представляющие продукты О-деметилования, которые также быстро выводятся с мочой (76%) и желчью (33%). Почечный клиренс препарата составляет 150 мл/мин. Некоторые метаболиты  $\beta_2$ АС обладают фармакологической активностью: 3-метоксиизопреналин —  $\beta$ -блокирующим, а эфирный сульфат сальбутамола —  $\beta$ -стимулирующим эффектами. Главный метаболит сальметерола является также высоколипофильным соединением, фармакологическая активность его в 3—4 раза



Таблица 3

## Продолжительность периода полувыведения

Препарат	Продолжительность T <sub>1/2</sub>
Изопреналин	2 мин
Орципреналин	6 ч
Сальбутамол	5 ч
Фенотерол	7 ч
Тербуталин	3 ч (2—5 ч)
Сальметерол	Более 5 ч
Формотерол	2—3 ч

превосходит таковую сальметерола, однако длительность действия составляет менее 20 мин [4].

$\beta_2$ АС различаются по продолжительности периода полувыведения (табл.3).

$\beta$ АС в ингаляциях метаболизируются подобно перорально принятым препаратам, т.к. обычно около 85—95% ингалированной дозы  $\beta$ АС проглатывается и многие из них в той или иной мере подвергаются пресистемному метаболизму (например, изопреналин более 90%, формотерол более 70%). Поэтому биодоступность  $\beta$ АС после ингаляционного введения низкая и составляет, например, для тербуталина 10—15%, которая снижается после приема пищи до 6—10%.

$\beta$ АС (изопреналин, сальбутамол и тербуталин) проникают через плаценту и секретируются с грудным молоком.

## Взаимодействие

$\beta$ АС являются антагонистами  $\beta$ -адреноблокаторов. Сочетание с М-холиноблокаторами и теофиллином увеличивает выраженность и длительность бронходилатации [15]. Глюкокортикоиды повышают чувствительность рецепторов к  $\beta$ АС [8,9].

## Побочные действия

Побочные действия (тахикардия, тремор, головные боли) при применении  $\beta$ АС зависят не только от селективности, но и от дозы и способа их введения. После ингаляции терапевтических доз  $\beta_2$ АС они минимальны. При приеме неселективных препаратов наиболее часто встречаются тахикардия и тремор (30%). К тремору быстро развивается толерантность. Отмечаются аритмии, учащаются приступы стенокардии, гипокалиемия. Иногда увеличивается уровень свободных жирных кислот и секреция инсулина. У больных с тяжелым течением бронхиальной астмы  $\beta_2$ АС могут вызывать резкое снижение  $pO_2$  (нарушение соотношения вентиляция/перфузия). Редко вызывают тошноту, рвоту, запор, деструкцию мерцательного эпителия слизистой бронхального дерева (только неселективные  $\beta$ АС).

При длительном приеме  $\beta$ АС или их передозировке развивается резистентность (тахифилаксия), после отмены препаратов бронхолитический эффект полностью восстанавливается [17].

Экспериментальные исследования показали, что изопротеренол и фенотерол имеют меньшую  $\beta_2$ -селективность, чем другие агонисты, такие как альбутерол и тербуталин. Эти фармакологические свойства ответственные за относительно больший инотропный, хронотропный эффекты, а также за более выраженные электрофизиологические эффекты и появление гипокалиемии при их применении [10]. Кроме того, из-за большей внутренней активности фенотерола этот препарат обладает более выраженным влиянием на сердечную деятельность и гипокалиемию по сравнению с сальбутамолом независимо от дозы, которую вдыхают пациенты [10].

Обычно максимальная выраженность экстрапульмональных эффектов при лечении как фенотеролом, так и сальбутамолом проявляется после 20—40 вдохов (по 100 мкг) через дозированный ингалятор, однако для нежелательных эффектов фенотерола более характерно отсутствие дозозависимого эффекта. Нежелательные эффекты (включая гипокалиемию)  $\beta_2$ -адреностимуляторов значительно усиливаются в условиях гипоксии, но практически отсутствуют у пациентов при адекватной оксигенации. Хронические заболевания миокарда, ведущие к его ремоделированию, усиливают токсическое действие этих препаратов, так как при этом увеличивается относительная плотность  $\beta_2$ АР в миокарде [10].

В ходе целого ряда исследований после назначения сальбутамола наблюдалось лишь незначительное (2—3% от исходного) увеличение ЧСС, а феномен удлинения интервала QTc отмечался лишь у 5% пациентов, в то время как применение изопротеренола и фенотерола вызывает более значимые инотропный и хронотропный эффекты, а также более выраженную гипокалиемию при их неоднократном применении у больных бронхиальной астмой [16]. Вместе с тем сравнение нежелательных эффектов сальбутамола при болюсной ингаляции и длительном (1 ч) применении небулайзера с использованием одних и тех же доз демонстрирует преимущества длительного ингаляционного введения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Симпатомиметики при тяжелом обострении бронхиальной астмы. Рус. мед. журн. 2000; 8 [4 (105)]: 166—173.
2. Бронхиальная астма, глобальная стратегия. Основные направления лечения и профилактики астмы: Всемирная организация здравоохранения, Национальный институт сердца, легкие и кровь. Март 1993. Пульмонология 1996; прил.1: 1—165.
3. Руководство по диагностике и лечению бронхиальной астмы — Expert panel report — 2: Пер. с англ. под ред. проф. А.Н. Цой. М.; 1998.
4. Цой А.Н. Препараты влияющие на бронхиальную проходимость. В кн.: Кукес В.Г. (ред.) Клиническая фармакология. М.: Гэотар; 1999. 208—217.
5. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: 1997; т.1: 4—12.
6. Anderson G.P., Linden A., Rabe K.F. Why are long-acting  $\beta$ -adrenoceptor agonists long-acting? Eur. Respir. J. 1994; 7: 569—578.
7. Barnes P.J. Beta-adrenergic receptors and their regulation. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152: 838—860.
8. Barnes P.J. Effects of  $\beta_2$ -agonists and steroids on  $\beta_2$ -adrenoreceptors. Eur. Respir. Rev. 1998; 8 (55): 210—215.



9. Barnes P.J., Woolcock A.J. Difficult asthma. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 1209—1218.
10. Bremner P., Burgess C., McHaffie D. et al. The effect of hypercapnia and hypoxemia on the cardiovascular responses to isoproterenol. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1994; 56: 302—308.
11. Johnson M., Coleman R.A. Mechanisms of action  $\beta_2$ -adrenoreceptor agonists. In: Busse W.W.; Holgate S.T., eds. *Asthma and rhinitis*. Cambridge: 1995. Blackwell Science; 1278—1308.
12. Johnson M. Mechanisms of action of adrenoreceptor agonists. In: Costello J.F., Mann R.D., eds.  $\beta$ -agonists in the treatment of asthma. Carnforth: Parthenon; 1992. 27—42.
13. Johnson M.  $\beta_2$ -adrenoreceptor agonists: optimal pharmacological profile. In *The role of  $\beta_2$ -agonists in asthma management*. Oxford; 1993: 6—8.
14. Johnson M., Butchers P.R., Coleman R.A. et al. The pharmacology of salmeterol. *Life Sci.* 1993; 52: 2131—2147.
15. Johnson M.  $\beta$ -Adrenoceptor. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (5): S146—S153.
16. Lipworth B.J. Treatment of acute asthma. *Lancet* 1997; 350 (suppl.2): 18—23.
17. Lipworth B.J., Clark D.J., Koch P. et al. Pharmacokinetics and extrapulmonary  $\beta_2$ -adrenoceptor activity of nebulised racemic salbutamol and its R and S isomers in healthy volunteers. *Thorax* 1997; 52: 849—852.

Поступила 24.04.01

© КНЯЖЕСКАЯ Н.П., 2001

УДК 616.248—085.234

Н.П.Княжеская

## КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ “СИМБИКОРТ” И ЕГО МЕСТО В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Кафедра пульмонологии ФУВ РГМУ

### Бронхиальная астма — актуальная проблема современного здравоохранения

Актуальность проблемы бронхиальной астмы связана прежде всего с большой распространенностью этого заболевания в современном обществе: по данным современных эпидемиологических исследований, методология которых была построена на рекомендациях Европейского респираторного общества [2], среди взрослого населения астма регистрируется более чем в 5% случаев; дети болеют еще чаще — до 10%. Бронхиальная астма также актуальна в России, как и в других странах Европы; общее число больных астмой в стране приближается к 7 млн человек, из которых около 1 млн имеют тяжелые формы болезни.

Следует учитывать, что в России больные с легким течением заболевания, как правило, “ускользают” от внимания врачей. В официальную медицинскую статистику поступают сведения о тяжелых больных, которые неоднократно вызывают скорую помощь, по несколько раз в год поступают в больницы и проходят длительные курсы стационарного лечения. Несмотря на четкое определение болезни, достаточно яркие симптомы и большие возможности функциональных методов исследования, бронхиальную астму нередко диагностируют как различные формы бронхита и, как следствие этого, неэффективно и неадекватно лечат курсами антибиотиков и противокашлевых препаратов. У 3 из 5 больных бронхиальную астму устанавливают на поздних стадиях. Так, наравне с повсеместным ростом числа больных, страдающих этой патологией органов дыхания, отмечается устойчивая тенденция к увеличению числа больных, которые нуждаются в оказании неотложной помощи и часто госпитализируются в связи с тяжелым течением болезни, часто с угрозой жизни больного [1,2,4,5,10].

### Цели терапии бронхиальной астмы

В 1995 г. был опубликован программный документ по диагностике, морфологии, классификации, лечению и профилактике бронхиальной астмы “Бронхиальная астма. Глобальная инициатива”. В нем дано определение бронхиальной астмы как хронического воспалительного заболевания бронхиального дерева, в формировании которого принимают участие тучные клетки, эозинофилы, Т-лимфоциты и др. Исходя из воспалительной концепции бронхиальной астмы, основой терапии являются препараты, влияющие на воспалительный процесс. Задача врача — добиться максимального клинического эффекта, используя минимальное количество лекарственных препаратов. С этой целью применяется ступенчатый подход, который предусматривает увеличение объема терапии при недостаточном контроле симптомов и постепенное уменьшение его при хорошо контролируемой астме [1,2,4,5].

Целью медикаментозной терапии является минимальное количество или отсутствие хронических симптомов, отсутствие или редкие обострения, отсутствие состояний, требующих неотложной помощи, минимальная потребность в  $\beta_2$ -агонистах для купирования приступов, отсутствие ограничения физической активности, включая занятия физкультурой и спортом, нормальные или близкие к нормальным показатели функции легких, отсутствие побочных эффектов от лекарственных препаратов.

### Эволюция взглядов на терапию бронхиальной астмы

В 60—70-х годах в результате внедрения лекарственных форм с содержанием высоких доз  $\beta_2$ -агонистов увеличилась смертность при бронхиальной астме. Так, например, применение повышенных доз